



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102015016 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 200980113871. 1

代理人 苗征 于辉

(22) 申请日 2009. 02. 25

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61N 1/30 (2006. 01)

61/031, 083 2008. 02. 25 US

A61K 9/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 10. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/035070 2009. 02. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02009/108659 EN 2009. 09. 03

(71) 申请人 北卡罗来纳大学查珀尔希尔分校

地址 美国北卡罗来纳

申请人 流体技术公司

(72) 发明人 J·M·德西蒙 L·M·劳什

E·M·恩洛 M·E·内皮尔

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

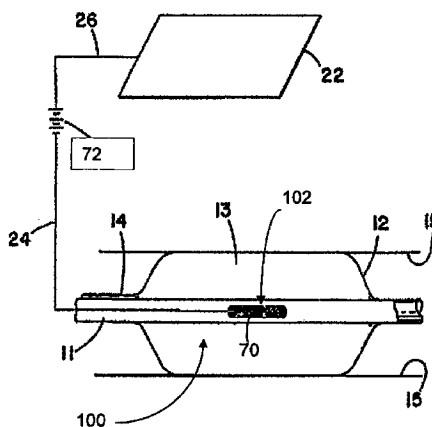
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 6 页

(54) 发明名称

递送设备和相关方法

(57) 摘要

本申请提供了用于向内部身体组织的靶部位递送被运载物的递送设备。该递送设备包含柔性管状构件,其远端适合于插入所述靶部位附近。设置第一电极以插入所述柔性管状构件内部,从而第一电极能够设置在靶部位附近。构造第二电极,以使其与第一电极协作形成电场。递送部件携带有被运载物并与所述第一电极连接。构造所述递送部件,以使其暴露于电场时降解,从而当递送部件降解时向所述靶部位释放被运载物。本申请也提供了相关的方法。



1. 适合于向内部身体组织的靶部位递送被运载物的设备，其包含：
柔性管状构件，其远端适合于插入所述内部身体组织的靶部位附近；
第一电极，其构造成在所述柔性管状构件内部延伸，从而可以设置在所述靶部位附近；

第二电极，其与所述第一电极电连接，并且相对于所述第一电极可相对设置，构造所述第二电极以与第一电极协作形成电场；和

携带有被运载物的递送部件，所述递送部件与所述第一电极连接，从而所述递送部件能够设置在所述靶部位附近，并且构造所述递送部件，以使其在暴露于第一电极与第二电极之间形成的电场时降解，从而向所述靶部位释放被运载物。

2. 根据权利要求1所述的设备，其中所述递送部件包含聚合物基质材料，当在所述第一电极和第二电极之间施加电势时，所述聚合物基质材料能够电化学降解，其中在所述递送部件降解时释放所述被运载物。

3. 根据权利要求1所述的设备，其中由所述第一电极和第二电极形成的电场能够以离子电渗方式引导所述被运载物至靶部位，从而促进被运载物在其中的渗透。

4. 根据权利要求1所述的设备，其还包含与所述第一电极可操作地接合的可膨胀结构，构造所述可膨胀结构，以在其中容纳所述递送部件，从而当递送部件降解时，将带电的被运载物递送至靶部位。

5. 根据权利要求4所述的设备，其中构造所述可膨胀结构，使其膨胀，从而接触所述靶部位，并且所述可膨胀结构包含半渗透性聚合物材料，该半渗透性聚合物材料构造成允许带电的被运载物穿透以递送至靶部位。

6. 根据权利要求4所述的设备，其中构造所述可膨胀结构，使其膨胀和收缩，从而该可膨胀结构能够移动至一个以上的靶部位。

7. 根据权利要求4所述的设备，其中所述可膨胀结构包含 ePTFE、VTEC 和镍钛合金中至少一种。

8. 根据权利要求1所述的设备，其中带电的被运载物包含小分子、离子性分子、核酸、蛋白质、有机纳米颗粒、治疗剂和成像剂中至少一种。

9. 根据权利要求1所述的设备，其中所述第二电极包含膜片构件，该膜片构件经构造以施用于身体外部，从而所述第一电极和第二电极设置在内部身体组织的相对侧上，而被运载物递送至所述内部身体组织。

10. 根据权利要求1所述的设备，其还包含多孔结构，该多孔结构与所述电极和柔性管状构件中至少一个可操作地接合，构造所述多孔结构以封装所述递送部件。

11. 向身体组织的靶部位递送被运载物的方法，该方法包括：

在内部身体组织的靶部位附近设置第一电极，该第一电极具有与之连接的递送部件，构造所述递送部件以携带被运载物；

相对于所述第一电极，相对地设置第二电极，从而所述靶部位在所述第一电极和第二电极之间；

在所述第一电极和第二电极之间施加电势以形成电场；并且

降解所述递送部件从而向所述靶部位释放被运载物。

12. 根据权利要求11所述的方法，其还包括通过设置所述第一电极排斥所述被运载

物，并设置所述第二电极吸引所述被运载物，从而以离子电渗方式驱动被运载物进入靶部位。

13. 根据权利要求 11 所述的方法，其中在靶部位附近设置第一电极还包括将柔性管状构件的远端插入在所述靶部位附近，并且在柔性管状构件内部将所述第一电极延伸至大约柔性管状构件的远端，从而使所述第一电极和递送部件彼此靠近设置。

14. 根据权利要求 11 所述的方法，其还包括从第一身体位置移走靶部位从而在外部接收所述被运载物，并且还包括在外部接收所述被运载物后移植所述靶部位至第二身体位置。

15. 根据权利要求 11 所述的方法，其中可操作地接合递送部件至第一电极还包括可操作地接合递送部件，该递送部件构造成当暴露于第一电极与第二电极之间所形成的电场时降解，并且其中由所述递送部件携带的被运载物能够荷电，从而在递送部件降解时将所述被运载物以离子电渗方式递送至靶部位。

16. 根据权利要求 11 所述的方法，其中接合递送部件至第一电极还包括接合由多孔构件封装的递送部件，从而被运载物能够穿过所述多孔构件与靶部位的表面接触。

17. 根据权利要求 11 所述的方法，其中接合递送部件至第一电极还包括接合包含多孔构件的递送部件，所述多孔构件能够通过充满被运载物而携带被运载物，并且其中所述多孔构件构造成可膨胀的。

18. 根据权利要求 11 所述的方法，其中以离子电渗方式驱动被运载物进入靶部位还包括以离子电渗方式驱动具有电荷的被运载物，从而被运载物被排斥离开第一电极并被吸引至第二电极，从而便于穿过靶部位的表面。

19. 根据权利要求 11 所述的方法，其中相对地在所述靶部位附近设置第二电极从而靶部位在第一电极和第二电极之间还包括在身体部分外部设置第二电极。

递送设备和相关方法

[0001] 联邦资助的研究和开发

[0002] 本公开部分地得到了美国政府的支持，接受了美国国家科学基金 (NSF) 的合同号为 CHE-9876674 的资助。 美国政府可以享有该公开中的某些权利。

[0003] 发明背景

技术领域

[0004] 本发明的实施方案涉及一种递送设备，并且更具体地涉及用于促进递送各种被运载物 (cargo) 至靶部位的一种设备和与此关联的设备，其中所述设备提供电场以驱动被运载物穿过组织 (如离子电渗疗法) 或其中所述设备诱导递送部件的电化学降解以释放各种被运载物，及其组合。

[0005] 对相关技术的描述

[0006] 已有多种用于向身体递送药物和治疗剂的技术。 传统的递送方法包括例如口服给药、局部给药、静脉给药及肌肉、皮内和皮下注射。 除可以向身体的特定区域更局部地递送治疗剂的局部给药之外，前述药物递送方法通常导致将治疗剂全身性地递送至全身。 因此，这些递送方法不适用于药物和治疗剂向特定内部身体组织局部地靶送。

[0007] 因此，已经开发了其他方法，如血管内医疗装置、基于经自然腔道内镜手术 (NOTES) 的装置和离子电渗疗法，以向特定的内部身体组织局部地靶送治疗剂。 离子电渗疗法是一种药物递送形式，其使用电流来增强带电分子在组织间或穿过组织移动。 离子电渗疗法通常定义为一种非侵入性方法，其使用施加至离子电渗腔的微小电荷，通过排斥性电力以经皮方式推进高浓度带电物质 (通常是治疗剂或生物活性剂)，所述离子电渗腔含有带相似电荷的活性物质及其载体 (vehicle)。 在一些情况下，一个或两个腔室填充有含有活性成分及其溶剂 (称为载体) 的溶液。 带正电荷的腔室 (阳极) 排斥带正电荷的化学物质，而带负电荷的腔室 (阴极) 排斥带负电荷的化学物质进入皮肤或其他组织中。 不同于涉及治疗剂的被动吸收的传统经皮给药方法，离子电渗疗法依赖于在电场内的主动运输。 在存在电场的情况下，电迁移和电渗透作用是传质中的主导的力。 作为实例，已经使用离子电渗疗法在经皮腔内冠状动脉血管成形术 (PTCA) 中治疗膨大的血管，并因而限制和防止再狭窄。 在 PTCA 中，在局部麻醉下将导管插入心血管系统，并且随后使可膨胀气囊部分膨大以压缩动脉粥样硬化并扩张动脉管腔。

[0008] 通过离子电渗疗法递送药物或治疗剂避免了药物首过代谢，这是与治疗剂的口服给药相关的明显缺点。 当药物经口服用并从消化道吸收进入血流时，含有该药物的血液首先通过肝脏，随后进入脉管系统，在这里它将被递送至待治疗的组织。 然而，大部分的口服摄入药物可能在有机会对身体发挥其药理学作用之前代谢性地失活。 另外，可能希望完全避免全身性递送，从而可以在局部实现高剂量，而同时其他地方避免潜在副作用，其中局部递送对于局限病症是理想的。 能够局部设置治疗剂的现有医疗装置技术不可能在目的组织中埋置 / 紧固治疗剂。

[0009] 因此，希望提供用于向内部身体组织选择性且局部定向递送各种药物和治疗

剂，并在目的组织中固定此类被运载物的改进的设备和方法。另外，希望提供用于向从患者取出并用于其外部治疗的体节递送各种药物和治疗剂的设备和方法。

发明内容

[0010] 本发明涉及递送设备和方法，并且尤其涉及适合于向身体组织的靶部位递送被运载物的递送设备。该递送设备包含柔性管状构件，其远端适合于插入内部身体组织的靶部位附近。构造第一电极，使其在所述柔性管状构件内部延伸，从而设置在所述靶部位附近。第二电极与第一电极电连接，并且相对于第一电极可以相对设置。构造第二电极，以与第一电极协作以形成电场。递送部件具有由其所携带的被运载物，并且与第一电极连接，从而该递送部件能够设置在所述靶部位附近。构造递送部件，以使其在暴露于第一电极与第二电极之间所形成的电场时降解，从而向靶部位释放被运载物。

[0011] 本发明的其他方面涉及用于向内部身体组织的靶部位腔内递送被运载物的方法。该方法包括在内部身体组织的靶部位附近设置第一电极，其中该第一电极具有与之连接的递送部件，并且构造所述递送部件以携带被运载物。该方法还包括相对于第一电极，相对设置第二电极，从而靶部位在第一电极和第二电极之间。在第一电极和第二电极之间施加电势以形成电场。在一个方面，构造递送部件，以当其暴露于第一电极与第二电极之间形成的电场时降解，从而释放被运载物。在另一个方面，所述电场以离子电渗方式驱动被运载物进入靶部位。在一个方面，构造所述递送部件，以当其暴露于第一电极与第二电极之间形成的电场时降解，并且进一步构造该递送部件，以使其携带带电的被运载物，从而该带电被运载物在递送部件降解时以离子电渗方式递送至靶部位。在另一方面，从第一身体位置取出靶部位，从而以离体方式 (ex vivo manner) 外部接收被运载物，并在接收该被运载物后移植至第二身体位置。

[0012] 因而，本发明的实施方案能够高度定向且高效地向预定的靶部位递送各种被运载物。

附图说明

[0013] 为辅助理解发明的实施方案，将参考附图进行说明，这些附图未必按比例绘制。附图仅为示例性的，并不限制本发明。

[0014] 图 1 是根据本公开一个实施方案的递送设备的部分视图；

[0015] 图 2 是根据本公开一个实施方案的递送设备的部分视图，其显示能够降解以向靶部位释放被运载物的递送部件；

[0016] 图 3 显示根据本公开的一个实施方案在心室中设置递送设备；

[0017] 图 4 是根据本公开一个实施方案的递送设备的部分视图，该递送设备设置于血管中用于通过可膨胀构件以离子电渗方式递送被运载物；

[0018] 图 5 显示了根据本公开的一个实施方案用于离体离子电渗治疗的递送设备。

[0019] 图 6 是图 5 递送设备的部分视图；

[0020] 图 7A 和 7B 是显示实现根据本公开一个方面的递送设备的图片 (Lumen：腔)；

[0021] 图 8A 和 8B 是显示实现根据本公开另一个方面的递送设备的图片 (InnerWall：内壁)；

[0022] 图 9A 和 9B 是显示实现根据本公开又一个方面的递送设备的图片；且

[0023] 图 10A 和 10B 是显示实现根据本公开再一个方面的递送设备的图片 (90V pulses : 90V 脉冲)。

具体实施方式

[0024] 参考附图，下文将更充分地描述本发明的实施方案。本发明可以以多种不同形式体现，并不限于这里提出的实施方案，相反，提供这些实施方案是为了使本公开满足适用的法律要求。在全文范围内相同编号表示相同部件。

[0025] 图 1-6 显示本发明的递送设备的各种实施方案。通常，提供该递送设备用于递送被运载物至或穿过通道的局部区域，以治疗所述通道的局部区域或位于所述通道附近的组织的局部区域，同时对其他身体组织的不利作用最小（即便有不利作用）。这种设备可以腔内地、穿过天然孔、离体地或通过直接注射插入。在一些情况下，该递送设备可以包括用于在局部区域中释放被运载物的可降解的递送部件。在一些情况下，该递送设备可以包括递送部件，所述递送部件可以在电流作用下电化学地降解，从而释放被运载物以扩散入周围组织，或当进一步施加电场时，可以通过离子电渗技术驱动带电的被运载物（即，带离子电荷的被运载物）进入周围组织。在其他情况下，可以使用改良导管气囊设计来封装可降解的递送部件，其中所述改良导管气囊设计可以与现有导管联合使用。本申请中所用的术语“导管”用以泛意地包括设计用于插入身体通道以允许注射或抽出流体以保持通道开放或用于任何其他目的的任何医疗装置。在一些情况下，术语“被运载物”指含有治疗剂的颗粒。在一些情况下，术语“被运载物”指治疗剂。治疗剂可以包括用于治疗或检测疾病的小分子、生物物质或其他物质。例如，被运载物可以是在肿瘤床中收集以与组织相互作用的装置。

[0026] 本发明的递送设备适用于治疗组织和器官系统，并且还适用于任何身体通道（包括血管、尿道、泌尿生殖道和肠道的管状结构、气管等，并且可以用来治疗例如肾病、子宫肌瘤、尿失禁、勃起障碍、结直肠疾病和内耳及外耳感染。另外，其他应用可以包括递送被运载物用于治疗例如帕金森病、中风和疼痛治疗。在其他情况下，所述递送设备可以用于向脑部递送治疗剂。

[0027] 递送设备的一个具体应用可以包括向心血管系统递送治疗剂。心血管疾病在美国是主要的死亡原因。心血管疾病的主要主导病理是动脉粥样硬化，其表现从斑块形成所致冠状动脉狭窄至引起心肌梗死的急性斑块破裂。冠状动脉旁路手术是常见治疗选择，其中使用血管（一般来自腿或胸腔）来绕过心脏中的堵塞输送血液。遗憾的是，这种方法具有高的长期失败率，原因在于血管平滑肌细胞增殖至旁路内所引起的内膜增生和再狭窄。再狭窄被认为是经皮腔内冠状动脉血管成形术的“致命弱点”。再狭窄是由血管壁破坏触发的损伤诱导事件的复杂过程。

[0028] 因此，本发明的实施方案允许高浓度的治疗剂直接递送至血管成形术部位，而不使整个循环暴露于药物，并且有保护脆弱治疗剂如例如 siRNA 在循环时免遭降解的能力。此外，本发明的实施方案促进治疗剂递送至破裂前易碎斑块的部位。

[0029] 图 1 显示递送设备 100，其可以以离子电渗方式向用于局部治疗的靶部位递送被运载物。离子电渗技术是本领域已知的，并且通常用于经皮药物递送中。通常，离子电

渗技术使用穿过半透性屏障的电势或电流，以在离子溶液中驱动离子性固定剂或药物或拖曳非离子性固定剂或药物。离子电渗疗法促进固定剂或药物穿过选择性透过膜运输并增强组织渗透。在离子电渗疗法的应用中，使用两个电极（屏障每侧一个电极）来形成所需的电势或电流。特别地，一个电极可以与导管的药物递送壁相向地存在于该导管的内部，而另一个电极可以位于患者皮肤上的远部位处。

[0030] 图 1 显示递送设备 100 的一个具体实施方案。在一些情况下，递送设备 100 可以包括柔性导管体 11。例如，此类导管常用于经皮腔内冠状动脉血管成形 (PTCA) 法以扩张变窄的血管或动脉。可以构造导管 11，以使其可以通过导引导管或经导引导丝或以另外理想的方式导入身体。导管 11 可以包括延伸部分，同时靠近该导管远端 10 在延伸部分上设置一个或多个电极 70。导管 11 的远端 10 能够插入动脉血管或其中血管壁由标记数字 15 指示的其他身体通道，其中导管 11 延伸穿过血管或其他身体通道以设置在靶部位（即，被靶向用于治疗或被靶向用于接收被运载物的身体组织）附近。

[0031] 所述导管可以包括靠近其远端 10 设置的递送部件 102。在一些实施方案中，携带以离子方式带电的被运载物的递送部件 102 可以经过该导管的内部以抵达靶部位，从而维持递送部件 102 的完整性。可以提供电导线 24，从而电连接电极 70 至电源 72（见图 3 和图 4）。回路电极 22（见图 3 和图 4）可以例如设置在患者的身体表面上并由电导线 26 连接至电源 72。在此类情况下，可以在电极 22、70 之间实现电势，从而以离子方式带电的被运载物被排斥离开电极 70 并被吸引至电极 22，以促进被运载物深度渗透至身体组织中。在一些情况下，回路电极 22 可以具有压敏粘性背面和在皮肤处对电极界面的阻抗低。优选的电极材料应当使离子电渗期间不利的氧化 / 还原反应或竞争离子的产生最小化。例如，电极材料可以包括铂或任何其他合适材料，或在其他情况下，用于阳极的银和用于阴极的银 / 氯化银。

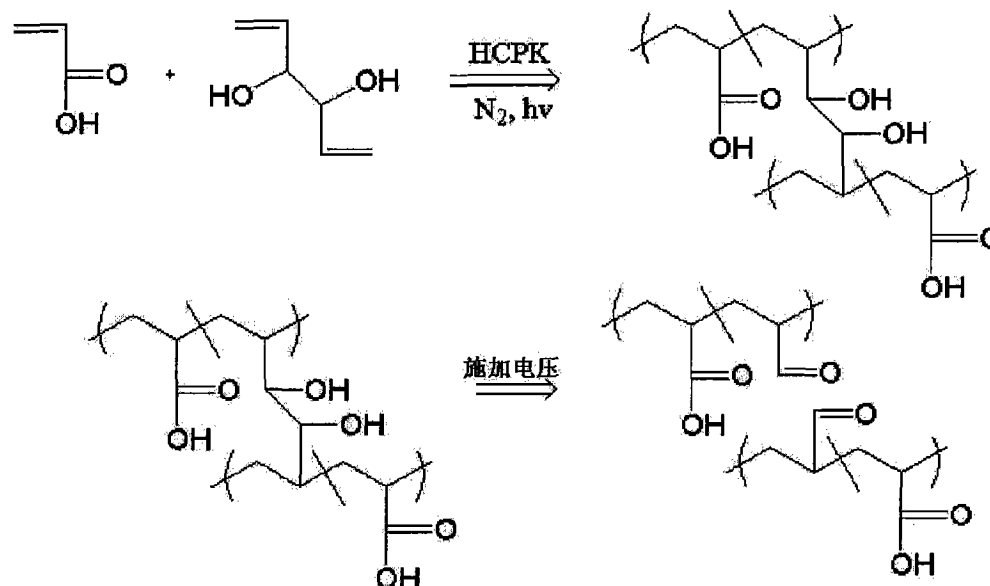
[0032] 在一些情况下，递送部件 102 可以由能够被电化学降解的可降解结构构成。在一些情况下，递送部件 102 可以是因电极处的电压而氧化分解的聚合物网络 / 基质，如，水凝胶。由于聚合物变得可溶解，故从阳极释放该聚合物和被运载物。降解性网络 / 基质可以加快并改进全部被运载物从电极释放。在其他实施方案中，该聚合物可以是溶胀并释放被运载物，从而使其递送至靶部位的水凝胶。在其他实施方案中，递送部件可以包括能够用带电被运载物充满 (saturated) 的聚合物或海绵型材料。在一些情况下，可降解性聚合物也可以夹带于半透膜内，所述半透膜促使可降解性聚合物保持密切接近于电极并赋予该材料机械稳定性。

[0033] 在本发明的一个示例性实施方案中，如图 2 中所示，递送部件 102 可以通常在其末端或“端部”接触于或连接至电极 70，其中递送部件 102 可以由物理地截留于交联网络 / 基质 106 中的被运载物 104 组成，其中所述交联网络 / 基质 106 能够降解，从而一旦施加电压，网络 / 基质 106 分解，从而释放被运载物 104。在一些情况下，被运载物 104 可以因电极 70 的相似电荷被排斥。所述递送部件可以以任何合适方式与电极 70 连接，例如容纳网络 / 基质 106 的环结构。在其他实施方案中，网络 / 基质 106 可以封装于多孔材料中，从而被运载物 104 在网络 / 基质 106 降解后通过该多孔材料以抵达靶部位。在一些情况下，可以通过邻二醇切割作用降解网络 / 基质 106。在此类情况下，网络 / 基质 106 可以通过在如电源 72 所供应的预定电流和电压下电化学地破坏邻二醇中的碳 - 碳

键而降解。

[0034] 作为实例，丙烯酸和丙烯酸的钠盐形式 (0-50 重量%) 的水凝胶可以与二乙烯邻二醇交联，其中在使用 Pt 阳极在 10V (3mA) 的条件下处理 20 分钟时发生交联网络的分解，如下图所示：

[0035]



[0036] 被运载物 104 可以包括小分子离子性分子、核酸、蛋白质、治疗剂、诊断剂和成像剂以及可以封装广泛类型的治疗剂、诊断剂和成像剂的有机纳米颗粒。可以构造所述被运载物，以根据大小、形状、电荷和表面官能性优选地转运；和/或可控地释放治疗剂。此类被运载物可以包括但不限于小分子药物、治疗用和诊断用蛋白质、抗体、DNA 和 RNA 序列、成像剂和其他活性药物成分。另外，此类被运载物可以包括活性剂，所述活性剂可以包括但不限于镇痛药、抗炎药（包括 NSAID）、抗癌药、抗代谢物、驱肠虫剂、抗心律失常药、抗生素、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺、抗高血压药、抗毒蕈碱药、抗分支杆菌药、抗肿瘤药、免疫抑制药、抗甲状腺药、抗病毒药、抗焦虑镇静药（安眠药和安定药）、收敛药、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血液制品和替代物、心脏正性肌力药 (cardiac inotropic agent)、造影剂、皮质激素、镇咳药（祛痰药和粘液溶解药）、诊断剂、诊断性成像剂、利尿药、多巴胺能药（抗帕金森病药）、止血药、免疫药、治疗用蛋白质、酶、脂类调节药、肌肉松弛药、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和双膦酸盐、前列腺素、放射性药物、性激素（包括类固醇）、抗过敏药、兴奋剂和减食欲剂、拟交感神经药、甲状腺剂、血管扩张药、黄嘌呤和抗病毒药。此外，被运载物 104 可以包括多核苷酸。该多核苷酸可以作为反义物质 (antisense agent) 或干扰性 RNA 分子（如 RNAi 或 siRNA 分子）中断或抑制编码蛋白质的表达。

[0037] 其他被运载物 104 可以包括不限于 MR 成像剂、造影剂、钆螯合物、钆基造影剂、辐射敏化剂例如 1, 2, 4- 苯并三嗪-3- 胺 1, 4- 二氧化物 (SR 4889) 和 1, 2, 4- 苯并三嗪-7- 胺 1, 4- 二氧化物 (WIN 59075)；铂配位络合物，如顺铂和卡波铂；蒽二酮，如米托蒽醌；取代的脲，如羟脲；和肾上腺皮质抑制剂，如米托坦和氨鲁米特。

[0038] 在其他实施方案中，被运载物 104 可以包含非浸润模板中颗粒复制 (Particle Replication In Non-wetting Templates (PRINT)) 纳米颗粒（有时称作装置），例如公开

在 DeSimone 等人的 PCT WO 2005/101466 ; DeSimone 等人的 PCT WO 2007/024323 ; DeSimone 等人的 WO 2007/030698 ; 和 DeSimone 等人的 WO 2007/094829, 每份申请文献通过引用的方式并入本申请中。 PRINT 是一项产生单分散、形状特殊颗粒的技术, 其中所述颗粒可以封装广泛类型的被运载物, 包括小分子、生物物质、核酸、蛋白质、成像剂。 小于 1 微米的带阳离子电荷的 PRINT 纳米颗粒容易在较短的时间内被细胞摄取, 但是该颗粒渗透遍及组织是一个较长时间的过程。 为有效地遍及组织递送 PRINT 纳米颗粒, 渗透需要在合理的操作时间段内发生。 因而, 递送设备 100 可以用来通过使用离子电渗疗法实现这种渗透, 在所述离子电渗疗法中使用排斥性电动力驱动带电的 PRINT 纳米颗粒进入身体组织。 PRINT 颗粒可以含有或不含治疗剂。 在一些情况下, 被运载物可以是治疗剂如 PLGA。 另外, 可以设计 PRINT 纳米颗粒以实现某项任务, 并允许远程控制在外接接通或切断该被运载物的内设计手柄 (design-in handle)。 因而, 可以使用超声波、低剂量辐射、磁力或其他合适手段操纵被运载物。

[0039] 在其他情况下, 递送设备 100 可以用来例如对心脏组织提供治疗性处理, 如图 3 中所示, 该图显示人心脏 20 及其附属脉管系统的部分剖面视图。 心脏 20 由肌质隔膜 22 划分成两个半侧, 其分别称作右半侧 23 和左半侧 24。 横向隔断将心脏的每个半部分再分成 2 个空穴或腔室。 上半腔室由收集血液的左心房和右心房 27、28 组成。 下半腔室由泵送血液的左心室和右心室 30、32 组成。 箭头 34 指示血流通过心脏的方向。 腔室由心脏的心外膜壁 (epicardial wall) 限定。 右心房 28 通过三尖瓣 36 与右心室 32 连通。 左心房 27 通过二尖瓣 38 与左心室 30 连通。 右心室 32 通过肺动脉瓣 42 排空至肺动脉 40 中。 左心室 30 通过主动脉瓣 46 排空至主动脉 44 中。 心脏 20 的循环由两个部分组成。 首先是心脏 20 的功能循环, 即, 通过心脏 20 的血流, 其中血液通常从所述心脏 20 中泵送至肺部和全部身体。 其次是冠状循环, 即, 对心脏 20 本身结构和肌肉的血液供给。

[0040] 心脏 20 的功能循环泵送血液至整个身体, 即, 体循环, 并泵送至肺用于氧合作用, 即, 肺循环。 心脏的左侧供给遍及身体其余部分的体循环。 心脏的右侧 23 向肺供给血液用于氧合。 来自体循环的脱氧合血液返回心脏 20 并通过上腔静脉和下腔静脉 48、50 供给至右心房 28。 心脏 20 通过主肺动脉 40 泵送脱氧合血液至肺中用于氧合。 主肺动脉 40 分成右肺动脉和左肺动脉 52、54, 它们分别循环至右肺和左肺, 氧合血液在左心房 27 处经四条肺静脉 56 (显示其中两条) 返回心脏 20。 血液随后流至左心室 30, 在那里被泵送至主动脉 44 中, 向身体供应氧合血液。 然而, 功能循环不向心脏肌肉或结构供应血液。 因此, 功能循环不向心脏 20 本身供应氧气或营养。 心脏结构的实际血液供应即氧气或营养供应由心脏冠状循环提供, 所述心脏冠状循环由通常在 58 处所示的冠状动脉和心静脉组成。 冠状动脉 58 紧密地靠近心脏 24 的心脏内壁。

[0041] 继续参考图 3, 导管 11 可以导入腔室 30。 在此类情况下, 导管 11 通过导引导管或经导引导丝或以另外理想的方式导入左心室 30。 导管 11 可以包括延伸部分, 在延伸部分上设置有一个或多个电极 70。 可以包含导电套管或片 (tab) 的电极 70 通过合适的导体 (导线) 连接至电源 72, 例如在背面贯穿或在导管 11 旁边的电导线 24。 递送部件 102 可以设置在电极 70 端部处或其附近, 其中递送部件携带待递送至预定靶部位处组织的被运载物。 使电源 72 通电以向电极 70 施加恒定低电压, 以产生阳极或阴极 (取决于被运载物的极性)。 电源 72 可以具有设置在身体外部 (即在患者皮肤上) 或在其他情况下在

身体内部的第二电极 22，其中所述第二电极 22 通过虚线 74 所表示的电导线 26 连接至电源 72。

[0042] 在示例性实施方案中，使递送部件 102 携带的被运载物通电以含有例如负离子。当使电源 72 通电时，递送部件 102 降解，并且电极 70 相对于被运载物的带负电荷离子产生电势。在电极 70 和电极 22 之间产生的电势建立了与离子性被运载物相互作用的电场，该电场驱动带电的被运载物如颗粒或治疗剂进入电极 70 与电极 22 之间心脏壁中的心脏组织中。即，当在电极 70 和 22 之间建立电压时，被运载物的离子倾向于迁移至电极 22。这个电压驱动离子进入电极 70 与 22 之间的心脏组织中。这种驱动力是离子电渗技术的结果。在一些情况下，可以将电极 22 作为膜片 (patch) 插入穿过胸中的小洞，展开，并随后应用于心脏肌肉。在心脏组织的一侧以任何方式提供待转移至心脏肌肉的药物。随后使心脏组织另一侧上的电极通电以建立转移被运载物至心脏组织中的必要电场。

[0043] 图 4 显示了本发明实施方案，其向内部身体组织的局部区域递送被运载物。因此，在一些实施方案中，递送设备 100 可以包括与具有流体递送通道的可膨胀部件连接的柔性导管，其中所述流体递送通道具有外壁和选择透过性外膜部分，被运载物通过所述选择透过性外膜部分抵达至内部身体组织靶部位。例如，递送设备可以包括气囊部件 12，如图 4 中示意性所示，该图显示带有处在膨胀 / 扩张状态的改性气囊部件 12 的导管 11 的远端。如前述实施方案中所述，导管 11 可以包括用于设置导管 11 于靶部位附近的导引导丝，其中其远端和气囊腔或通道 14 沿导管 11 延伸至导管 11 的近端以使气囊部件 12 膨胀和收缩。在一些实施方案中，构建气囊 12 的材料是渗透性或半渗透性材料，根据本公开的离子电渗疗法的结果，所述材料有效允许被运载物运输或穿过气囊表面。在一些情况下，气囊部件可以封装递送部件 102，其中该递送部件与至少一个电极 70 接合。在一些实施方案中，气囊部件 12 可以具有以下特征：膨胀期间可以流向远端的灌注气囊设计；低轮廓线设计 (low profile design)；高顺应性、低模量气囊材料；并在相对低的压力下运行。

[0044] 在一个具体实施方案中，如图 4 中所示，递送设备 100 可以包含气囊部件 12，气囊部件 12 以其膨胀状态提供在动脉血管内部，其中血管壁由标记数字 15 指示。在血管内方法如 PTCA 期间，首先将导引导丝 (未显示) 插入所选的动脉至越过狭窄病变的一个点。导管 11 随后可以沿着导引导丝前进至动脉系统中所需的位置或部位，其中气囊部件 12 穿过或跨过狭窄病变。通过将膨胀流体经气囊腔 14 导入气囊部件 12 的内部腔室 13 使气囊部件 12 膨胀。在膨胀期间，气囊部件 12 外的外表面向外压住血管壁 15 的内表面，以撑开或扩张狭窄性病变区域的血管。在一些情况下，可以通过引导固定溶液或其他药物溶液通过气囊腔 14 并进入气囊部分 12 的内部，使气囊 12 膨胀。在一些实施方案中，气囊部件 12 可以在单个位置膨胀一次，并将被运载物分布至周围组织中。在其他实施方案中，气囊部件 12 可以在几个位置机械地膨胀多次，在每个位置递送治疗剂或颗粒。

[0045] 图 4 的实施方案显示了一种结构，其利用离子电渗疗法来辅助驱动被运载物穿过气囊壁 12 并与血管壁 15 接触。电极 70 可以位于导管体 11 上或其内部，而另一个电极 22 (体表面电极) 位于身体表面上 (即，施加至患者皮肤的 patch) 或患者身体内部。为了利用离子电渗技术，气囊腔 13 内的被运载物要求具有特定的特征。此类被运载物可

以具有离子性质或具有与该被运载物结合的其他离子性分子，以促进离子电渗运动或运输穿过气囊壁 12。通过外部电源 72 分别经电导线 24 和 26 在电极 70 与 22 之间产生电流。在递送设备 100 的运行期间，可以首先以上文所述方式在狭窄病变间设置气囊部件 12。随后用固定剂穿过腔 14 使气囊内部 13 膨胀。随后，接通电源 72，从而在电极 70 与电极 22 之间产生通过气囊壁 12 的净电流。如前所述，所述电流引起设置在气囊部件 12 内部的递送部件 102 降解，从而促进递送部件所携带被运载物的可控释放。释放的被运载物可以扩散接触于周围血管壁 15 和血管组织。在一些情况下，所述净电流驱动或拖曳腔室 13 内部现已释放 / 分布的被运载物穿过气囊壁，并与周围血管壁 15 和血管组织接触。尽管构思了可以单独利用离子电渗，但递送设备 100 可以利用压力和离子电渗作为驱动力。

[0046] 在一些实施方案中，气囊部件 12 可以由各种可膨胀 / 可扩张基质构成，其中所述基质可以是渗透性、微孔或半渗透性材料，其可以包括例如 ePTFE、VTEC、镍钛合金 (nitinol)、纤维素、纤维素乙酸酯、聚氯乙烯、聚砜、聚丙烯腈、硅、聚氨基甲酸酯、天然及合成弹性体、聚酯、聚烯烃、氟聚合物或任何其他合适材料。

[0047] 在其他情况下，可以以离体方式应用递送设备 100，其中例如递送设备 100 用于向静脉段递送治疗剂，其中所述静脉段从患者中的一个位置取出并移植至另一个位置。即，身体部分（如静脉段）可以为治疗而从身体取出并随后移植至身体内的不同位置。例如，递送设备 100 可以用于预处理从（患者或尸体或其他模型的）腿 / 臂获取以移植到身体其他区域内的动脉 / 静脉。如图 5 和图 6 中所示，这种递送设备 200 的实施方案可以包括与电源（未显示）电连接的阳极 202 和阴极 204。阳极未与电源连接的相反末端可以具有设置在其附近的递送部件 206，如（充满带电被运载物的）聚合物或海绵，其中阳极 202 和递送部件 206 设置于身体部分 208 内部。身体部分 208、阳极 202 和递送部件 206 可以设置在容器 210 中，其中该容器充满了导电性介质或溶液 212，如磷酸盐缓冲盐水 (PBS)，从而容器 210 内的部件浸没于其中。电极 204 也可以浸没于 PBS 溶液内，其中阴极 204 可以设置在身体部分 208 附近，相对于阳极 202 在外部，从而身体部分 208 位于这两个电极之间。在运行中，可以使用离子电渗技术，其中可以在阳极 202 和阴极 204 之间施加电势，从而递送部件 206 的带电被运载物被阳极 202 排斥并被阴极 204 吸引，从而递送和驱动被运载物进入身体部分 208 中。本领域普通技术人员会认识到所述阳极和阴极可以转换，并且被运载物将适度得带电，从而所述被运载物向身体部分迁移并进入身体部分内部。

[0048] 在本发明的其他实施方案中，可以通过使用具有促进颗粒分布到周围靶部位（组织）中的离子电渗性尖端的针头实现被运载物（如 PRINT 纳米颗粒）的放置。在此类实施方案中，针尖可以代表第一电极，而第二电极设置于身体外部，从而当电源通电时产生电势，如前文就离子电渗技术所述那样。这种技术可以用于如下疾病状态，包括癌症（脑、前列腺、结肠等）、炎症、受损组织“营救”状况（例如心血管 / 神经 / 外周血管）、眼部疾病、鼻炎，和其他应用。在其他实施方案中，可以使用用于最小侵入性治疗可及癌症的血管内装置或基于 NOTES 的装置实现被运载物（如 PRINT 纳米颗粒）的设置。此类治疗可以包括结肠、胰腺、脑、食管、肝脏、子宫颈和卵巢。这些装置的性质可以是被动的（洗脱或简单放置）或可以在放置方法中是更主动的（离子电渗性、超声

波、辐射 / 微波)。

[0049] 得知前面描述的教导的益处后, 本发明所属领域的技术人员会想到本发明的众多修改和其他实施方案; 并且对于本领域技术人员来说, 在不脱离本发明的范围和精神的情况下, 显而易见, 可以提出本发明的各种变化和修改。因此, 应当理解, 本发明不限于所披露的具体实施方案, 并且修改和其他实施方案都包含于所附权利要求书的范围中。尽管本文中使用了具体术语, 但它们仅在类属性和描述性意义上使用并且没有限制意义。

[0050] 下面举例说明以下实施例, 它们没有限制性。

[0051] 实施例

[0052] 实施例 1: 在模拟血管 (Mock Vessel) 中的染料递送

[0053] 使用具有 1.5cm 外直径和 0.5cm 内直径的测量长度为 2.5cm 的琼脂糖凝胶管作为模拟血管。使用包覆的铜电线, 并且电极由该电线的剥皮末端组成。将一段长度约为 2cm 且直径为 0.5cm 的海绵置于将作为阳极的一段铜电线的剥皮末端上。

[0054] 将所述海绵完全浸泡于阳离子染料罗丹明 B 在水中的溶液中。随后将所述海绵置于琼脂糖管内部, 并且所述电线的另一末端用鳄鱼夹钩住直流电源的阳极。将所述琼脂糖管浸没于含有 PBS 的聚丙烯皿中。将阴极 (第二段铜线) 置于琼脂糖管旁边的 PBS 中。在阴性对照 (negative control) 中, 将其在无电压情况下浸没 10 分钟。在实验条件下, 施加的电压是 10V, 电流是 22mA。这也进行 10 分钟。取得所述琼脂糖管的横截面并使用荧光显微镜来表征, 如图 7A 和 7B 中所示。保持放大率、刻度棒、管的放置和照相机光圈设定恒定。在阴性对照 (0V) 中, 染料定位至内壁, 而在实验条件 (10V) 下, 染料扩展到所述管中。

[0055] 实施例 2: 在模拟血管中的颗粒递送

[0056] 使用具有 1.5cm 外直径和 0.5cm 内直径的测量长度为 2.5cm 的琼脂糖凝胶管作为模拟血管。使用包覆的铜电线, 并且电极由该电线的剥皮末端组成。将一段长度约为 2cm 且直径为 0.5cm 的海绵置于将作为阳极的一段铜电线的剥皮末端上。

[0057] 将所述海绵完全浸泡于用 FITC 标记的 1 微米带阳离子电荷颗粒的溶液中。遵循实施例 1 中使用的相同步骤。如图 8A 和 8B 中所示, 区别在于在阴性对照 (0V) 的情况下, 琼脂糖管的内壁上不存在颗粒, 而在实验条件 (10V) 下, 琼脂糖管的内壁被颗粒覆盖。因而, 颗粒被排斥离开阳极朝向内壁。

[0058] 实施例 3: 稳定电压下的猪脾动脉中的颗粒递送

[0059] 切下猪的脾动脉并切割成长约 1cm 的切片。使用 PRINT® 技术产生颗粒。使用由 88% 聚 (乙二醇) 三丙烯酸酯、10% [2-(丙烯酰氧) 乙基] 三甲基氯化铵、1% 荧光素 -o- 丙烯酸酯和 1% 二乙氧基苯乙酮组成的单体溶液填充 2 立方微米的模具并进行光固化。随后收集这些颗粒。将阳离子颗粒的溶液注射到动脉的腔空间 (luminal space) 中。测量直径为 0.125mm 的银线充当阳极, 将其插入腔空间中, 并连接至直流电源。将所述动脉置于水浴中。将阴极 (第二段银线) 放置在动脉旁边。在对照中不施加电压。在实验条件下, 施加 3V 电压 5 分钟。固定所述管并制备组织学切片。使用荧光显微镜来对组织学切片成像。如图 9A 和 9B 中所示, 电压的施加导致血管壁上高得多的颗粒聚集, 正如在模拟血管中颗粒所见到的那样 (实施例 2)。如给予时间, 这些颗粒可能由动脉壁

内衬的内皮细胞摄取。

[0060] 实施例 4：脉冲电压下的犬颈动脉中的颗粒递送

[0061] 切下犬的颈动脉并切割成长约 1cm 的切片。使用 **PRINT[®]** 技术产生颗粒。使用由 65% 聚（乙二醇）三丙烯酸酯、20% 聚（乙二醇）单丙烯酸酯、10% 氨基-乙基甲基丙烯酸酯、3% 荧光素-o-丙烯酸酯和 2% 二乙氧基苯乙酮组成的单体溶液填充 200 立方纳米的模具并进行光固化。随后收集这些颗粒。将阳离子颗粒的溶液注射到动脉的腔空间中。测量直径为 0.125mm 的银线充当阳极，将其插入腔空间，并连接至直流电源。将血管置于水浴中。将阴极（第二段银线）放置在动脉旁边。在对照中不施加电压。在实验条件下，在 1 分钟内，每隔 5 秒施加大约 1 秒持续期的 90V 脉冲。固定血管并制备组织学切片。如图 10A 和 10B 中所示，电压的施加导致在血管壁上聚集较多的颗粒，尽管不如用稳定电压所实现的那样多（实施例 3）。

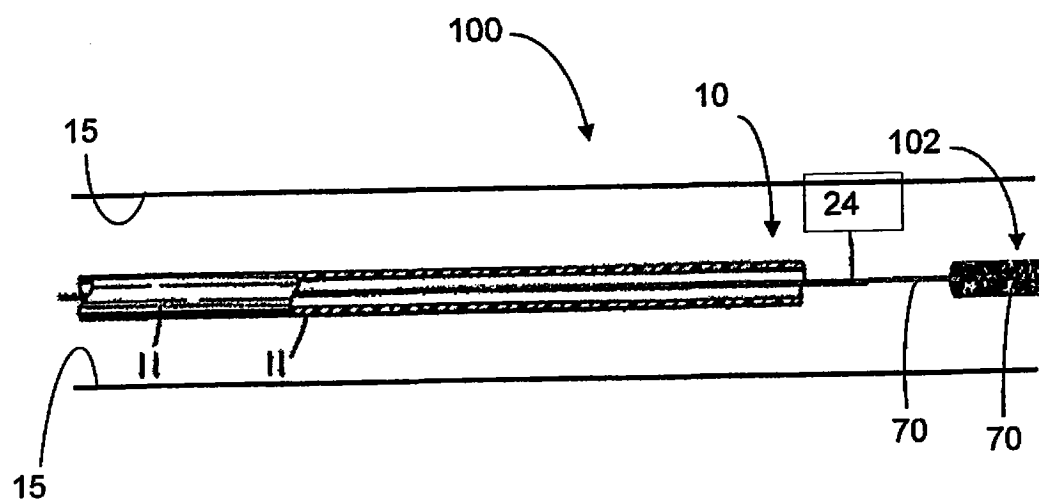


图 1

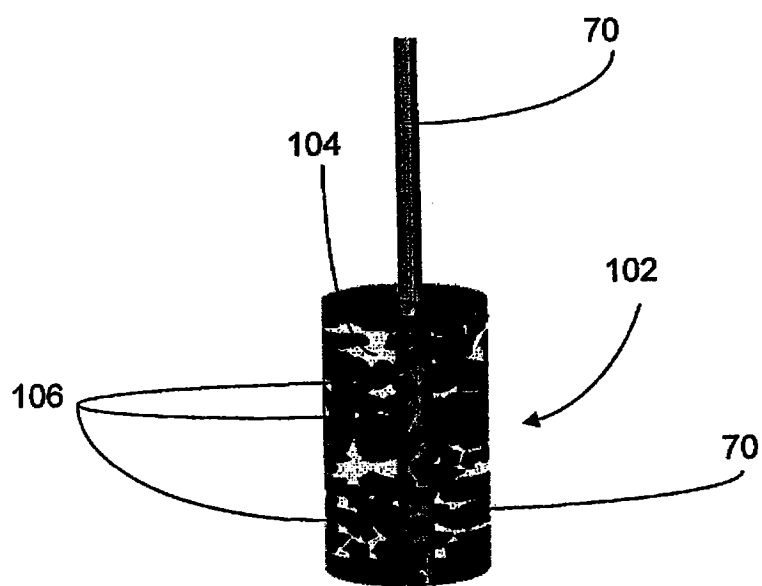


图 2

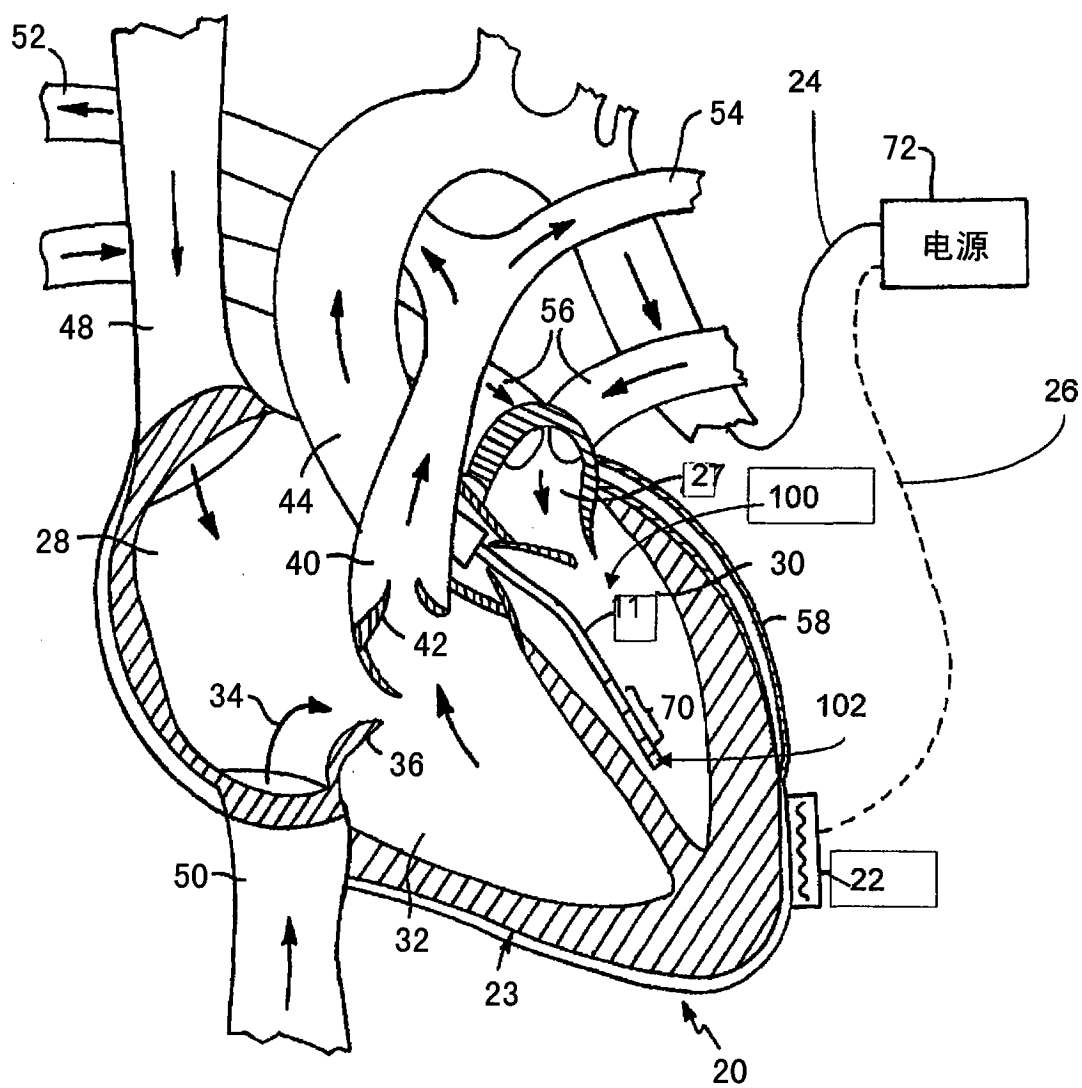


图 3

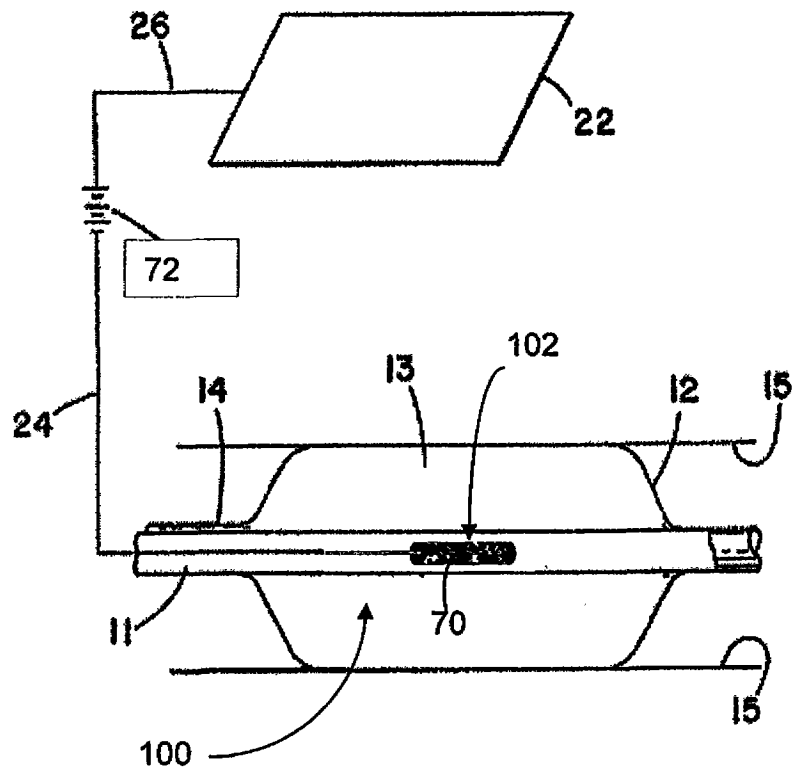


图 4

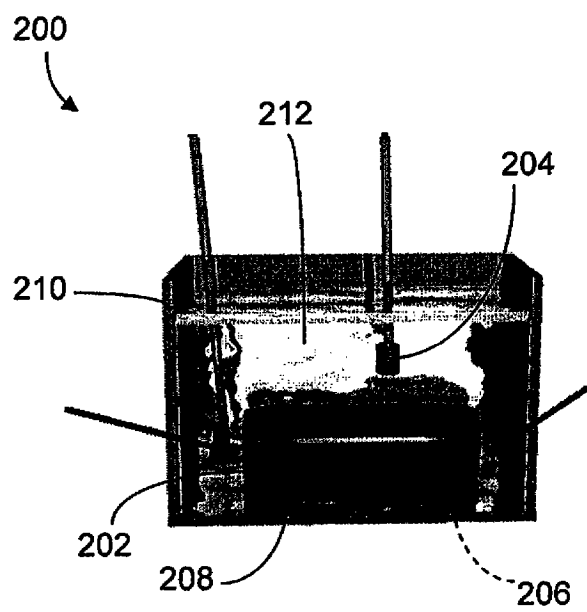


图 5

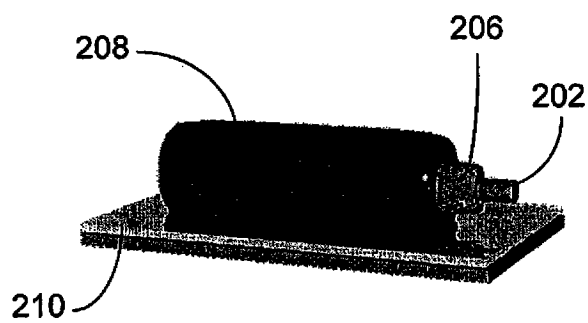


图 6

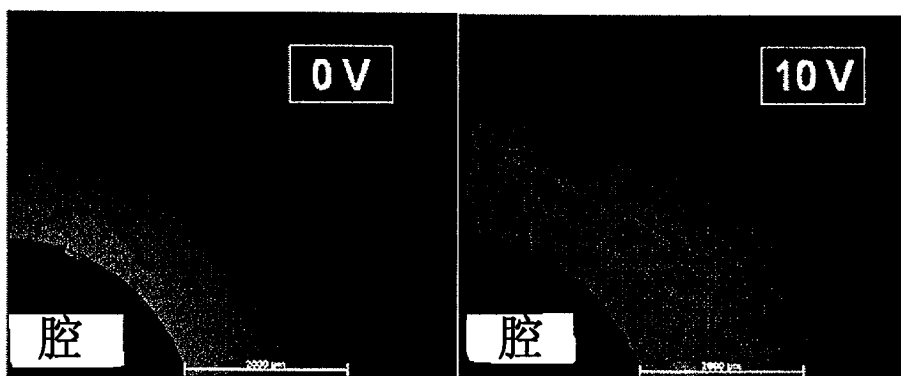


图 7A

图 7B

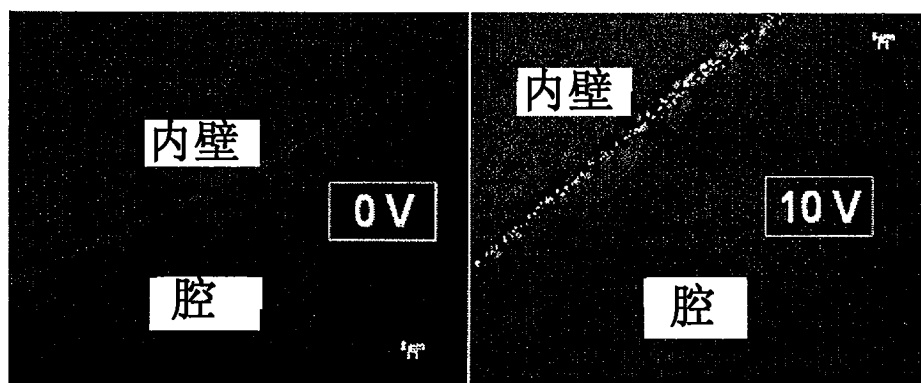


图8A

图8B

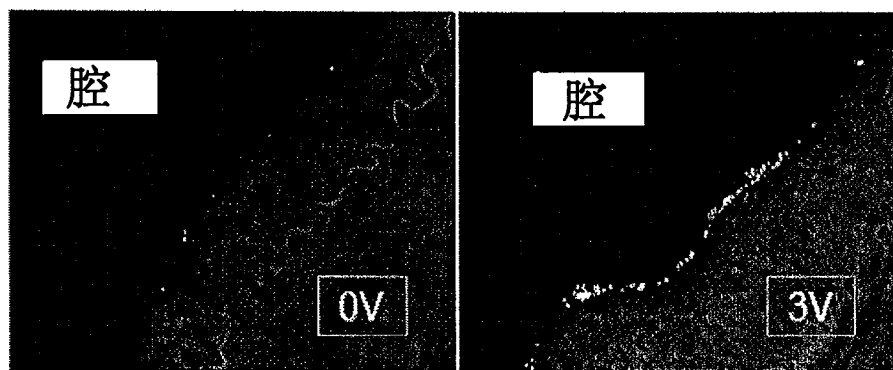


图9A

图9B

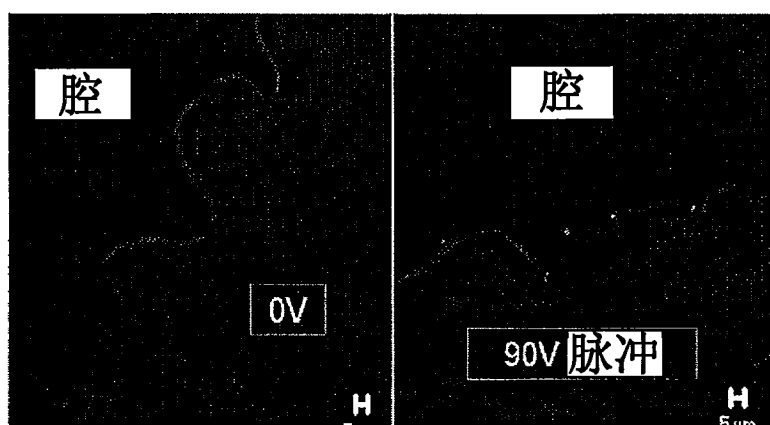


图10A

图10B